

Rol de la biología tumoral en el tratamiento del cáncer

Role of tumor biology in cancer treatment

CARLOS A. ORTIZ S. • BOGOTÁ, D.C.

Aunque ha habido un incremento en la investigación y el desarrollo del tratamiento del cáncer, todavía hay necesidades no resueltas y continúan existiendo desafíos en el tratamiento del cáncer.

Las metas del tratamiento del cáncer continúan siendo: Curar pacientes, mejorar la sobrevivencia global, mejorar la calidad de vida, identificar nuevos agentes y nuevos blancos terapéuticos y sobre todos ser más amplio en el tratamiento, individualizarlo.

Mediante esta revisión se espera incrementar el entendimiento de la biología tumoral, mejorar el diagnóstico utilizando marcadores moleculares e integrar la mejor evidencia en escoger el mejor tratamiento para cada paciente.

Rol de la biología tumoral y mecanismos de la carcinogenesis

La pregunta que nos surge a todos los clínicos es: como podemos traducir una interacción molecular con un beneficio terapéutico?

Hay una serie de mutaciones seriales que conducen al cáncer, es muy difícil tratar de identificar la carcinogenesis pensando que sólo hay un paso y, por ende, pensar que se puede inhibir la carcinogenesis alterando este paso.

Siempre hay que pensar que buscando esos pasos específicos se puede traducir la parte biológica al tratamiento del cáncer.

Dentro de lo más reciente en investigación básica en cáncer está la sobre expresión del HER2, en cáncer de mama. Este es el regulador por excelencia de la red de señales intracelulares; se requiere un ligando específico para bloquear esta sobre expresión, al bloquear este dímero, se movilizan dos vías críticas para la carcinogenesis, obviamente si logramos identificar un agente que pueda alterar las señales del dímero, podemos bloquear todas las vías

metabólicas y alterar las señales intracelulares que llevan la diferenciación, inhibición de la angiogenesis, división celular y la creación de nuevos vasos sanguíneos (angiogenesis).

Hay otras vías metabólicas que llevan a traducir esta ingerencia en la biología tumoral, traduciendo la investigación, en las terapias de cáncer molecular en blancos terapéuticos específicos. Uno de ellos es la inhibición de la Farnesyl-transferasa (FTIs), este es el blanco terapéutico específico de las señales mediadas por el oncogen Ras, el cual se semeja un switch localizado en la posición “prendido” de la división celular; eventualmente, si tenemos medicamentos que nos pueden bloquear esta activación, vamos a tener el oncogen Ras en posición “apagado” y no habría división celular.

Otro blanco importante es la angiogenesis: un blanco importante en el control del crecimiento tumoral. La angiogenesis no es más que la formación de nuevos vasos sanguíneos y está directamente comprometida con la formación tumoral, crecimiento y metástasis. Cuando el tumor completa 4 milímetros de crecimiento, se activa lo que se llama el “switch angiogenico”, que lleva al desarrollo de nuevos vasos sanguíneos que van a desencadenar en la formación de nuevos vasos tumorales, nutrición del tumor neo formado, crecimiento y metástasis del mismo. Esta vasculatura neo formada es anormal y no va a permitir que llegue adecuadamente el tratamiento al centro del tumor. Todo está mediado por un factor denominado VEGF (factor de crecimiento del endotelio vascular –siglas en inglés), que producido por la célula maligna, va a activar en el

DR. CARLOS A. ORTIZ S.: Oncólogo Clínico Unidad Oncológica del Country. Bogotá D.C.

epitelio normal la presencia de nuevos vasos sanguíneos. En el momento ya hay agentes disponibles dirigidos, ya sea contra el VEGF, que se unen como anticuerpos monoclonales y lo bloquean o anticuerpos dirigidos contra el receptor, que al bloquearlo va a impedir la actividad del VEGF en la traducción de señales intracelulares.

Lo último disponible es el bloqueo de la apoptosis. Es bien conocido que la apoptosis es la muerte celular programada, es un complejo de muchos blancos terapéuticos que pueden controlar el cáncer. Biológicamente hablando, las patologías malignas suceden cuando la apoptosis esta bloqueada, llevando a una especie de inmortalidad de la célula maligna, de tal manera que al bloquear esta anti-apoptosis se podría controlar adecuadamente el cancer; uno de esos blancos racionales es el control de la thymidine phosphorylase (TP), se conoce que al bloquear conlleva a propiedades anti-apoptóticas; se correlaciona con crecimiento maligno más rápido, la invasión potencial agresiva y mal pronóstico de los tumores que la sobre expresan.

La apoptosis sigue siendo un blanco atractivo para futuros medicamentos.

Con respecto al diagnóstico, también ha habido muchos cambios y se han desarrollado nuevas técnicas que permiten entender más que el cáncer es una enfermedad heterogénea, caracterizada por sets específicos de mutaciones oncogénicas. Estas mutaciones pueden ser analizadas mediante proteomics y análisis génico. De esta manera, resolviendo la bioquímica de cada vía mutada y desarrollando un arsenal de interceptores, se podría individualizar la terapia. Mejorando el cuidado del paciente a través de un diagnóstico molecular se podrían optimizar los resultados del tratamiento con diagnóstico molecular, pudiendo identificar sujetos con riesgo de desarrollar la enfermedad, seleccionando pacientes con probabilidad de responder a terapias específicas, conociendo pacientes con riesgo de toxicidad seria y, conllevando a optimizar la dosis y el horario del medicamento.

Mejora efectividad, seguridad, calidad de vida y costo/efectividad

Hay muchas patologías en las cuales se puede identificar la efectividad, seguridad, calidad de vida y costo efectividad en los diagnósticos moleculares. El ejemplo más típico y frecuentemente utilizado en el cáncer de seno. Mediante aplicaciones actuales asequibles y fácilmente utilizables, es fácil determinar la predisposición al cáncer de seno; se podría identificar individuos con riesgo para cáncer de seno hereditario, mediante la medición del encogen BRCA 1 y 2. Adicionalmente, en el momento es factible determinar la elegibilidad para terapia hormonal, a través de la medición del Estatus (ER/PgR), y el riesgo de diferenciación celular y la medición del encogen HER 2; así se puede determinar si la paciente va a requerir tratamiento anti hormonal con tamoxifen, inhibidores de aromatasa y el bloqueo del oncogén por el uso de anticuerpos mono-

clonales, específicamente dirigidos contra el respeto (trastuzumab).

Diagnóstico molecular en cáncer: tecnologías futuras

El principal adelanto es la tecnología Microarray (gene chip): se utiliza para hacer un screening de genes individuales y diferenciarlos de los expresados normalmente del tejido tumoral, llevando a conocer y saber adecuadamente cuáles son los nuevos blancos terapéuticos, determinar los marcadores pronósticos y predictivos y monitorizar interacciones entre miles de genes *in vitro* o durante la terapia *in vivo*. Adicionalmente, el Microarray sirve para conocer las principales vías de carcinogénesis, clasificar el cáncer entre varios subgrupos clínicamente relevantes, redefinir el diagnóstico y el pronóstico e identificar pacientes que particularmente responden a terapias específicas.

Aunque es un modelo muy actual de diagnóstico y de determinación del pronóstico de los pacientes, tiene algunas limitaciones, a saber:

1. La estandarización debe ser un reto, debido a que hay muchas plataformas.
2. Los predictores de multigenes son sensibles a las plataformas.
3. Diferentes formas de guardar o fijar los tejidos puede resultar útil en diferentes perfiles aunque hay diferencias de interpretación en el mismo tejido, dependiendo del perfil y del observador.
4. Interpretación compleja de los datos.

Otro adelanto importante en el diagnóstico y manejo de los pacientes es la tecnología de Proteomics: Proteomics es el análisis mas fidedigno de la expresión de las proteínas en los tejidos.

Las técnicas y las plataformas más comúnmente usadas son: MS-MS, SELD-TOF, 2D GEF.

La caracterización de las proteínas es muy sensible (incluidas las que tienen una modificación post traslación), por lo que hay un panel diferente de proteínas de acuerdo al estado de la enfermedad; adicionalmente se pueden investigar las interacciones proteicas y la interacción de proteínas con DNA/RNA.

Los principios básicos de proteomics, se basan en entender que un proteoma describe todas las proteínas expresadas por el tejido; esto se puede aplicar a la investigación en cáncer. Se podrían eventualmente, identificar los marcadores tumorales más temprano, los blancos terapéuticos, monitorizar la respuesta concreta al tratamiento específico, monitorizar la recaída de la enfermedad y la determinación de los perfiles de proteínas plasmáticas en cáncer,

En conclusión:

1. El diagnóstico molecular ya está brindando una información importante tanto de predicción como de pronóstico.
2. Hay nuevas herramientas en el diagnóstico que pueden mejorar el pronóstico de acuerdo a una clasificación

nueva adicionada a las clasificaciones actualmente validadas.

3. Los predictores multigénicos pueden ayudar a escoger la

mejor opción de quimioterapia para un paciente individual.